

dr hab. n. farm. Ewa Bębenek, prof. ŚUM

Sosnowiec, 29.07.2025 r.

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

ebebenek@sum.edu.pl

tel. 32 364 16 66

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr Marleny Paździor-Heiske

zatytułowanej

„Wybrane nośniki do sporządzania formulacji terapeutycznej chemioterapeutyku przydatnego w onkologii”

Praca doktorska została zrealizowana w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pod kierunkiem Pani dr hab. Violetty Kozik, prof. UŚ. Badania przedstawione w dysertacji powstały w ramach współpracy z innymi ośrodkami naukowymi i wpisują się w tematykę badawczą realizowaną od lat przez Panią profesor.

Niniejsza recenzja została przygotowana w oparciu o uchwałę Komisji Interdyscyplinarnej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach z dnia 18 czerwca 2025 roku oraz pismo Dyrektora Instytutu Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Pana prof. dr hab. Roberta Musioła.

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Standardowe metody leczenia nowotworów obejmują zabiegi chirurgiczne, radioterapię i chemioterapię. Stosowane w terapii przeciwnowotworowej cytostatyki są coraz częściej nieskuteczne z powodu braku specyficzności wobec komórek nowotworowych oraz rozwoju lekooporności. Poszukiwania nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym dają możliwość opracowania nowych strategii leczenia. Istotnymi czynnikami ograniczającymi wprowadzenie nowych chemioterapeutyków w terapii chorób nowotworowych są ich słaba rozpuszczalność, niska dystrybucja do komórek nowotworowych oraz toksyczność. Z tych względów wprowadza się innowacyjne metody leczenia nowotworów polegające na wykorzystaniu nośników umożliwiających dostarczenie leku w skutecznym stężeniu do miejsca zmienionego chorobowo, bez oddziaływania na komórki prawidłowe organizmu.

Zastosowanie nośników leków daje możliwość poprawy profilu farmakokinetycznego i indeksu terapeutycznego wielu stosowanych aktualnie cytostatyków. Nanotechnologia jako dynamicznie rozwijająca się dziedzina nauki przyczyniła się do wprowadzenia nowych metod leczenia w onkologii opartych na liposomach, egzosomach, polimerach i pochodnych tlenków grafenu jako nośnikach chemioterapeutyków. W ten interesujący i obiecujący obszar badawczy wpisują się również prace przeprowadzone przez Panią mgr Marlenę Paździor-Heiske. Dysertacja została przygotowana w oparciu o cykl dwóch publikacji naukowych z czasopism indeksowanych w bazie Scopus o sumarycznym współczynniku wpływu $IF = 9,8$ i liczbie punktów MEiN = 240.

Głównym celem badań Doktorantki było określenie typu nośnika najbardziej przydatnego do sporządzenia formułacji terapeutycznej chemioterapeutyku mogącego znaleźć zastosowanie w onkologii. Obszerny zakres prac badawczych obejmował przeprowadzenie syntezy i analizy potencjalnych nośników, przygotowanie formułacji lek-nośnik oraz przyłączenie do formułacji liposomalnej białka HSA i dHSA. Aby to zrealizować Doktorantka przeprowadziła szereg badań eksperymentalnych oraz wykorzystała różnorodne techniki analityczne.

Recenzowana rozprawa ma klasyczną formę z podziałem na sześć rozdziałów (*wprowadzenie, część teoretyczna, część eksperymentalna, analiza i dyskusja wyników, podsumowanie i wnioski, aneks*) w postaci opracowania naukowego liczącego 204 strony tekstu napisanego w języku polskim. Część teoretyczna i eksperymentalna pracy zostały podzielone przez Doktorantkę na rozdziały i podrozdziały, w których opisała najistotniejsze informacje bezpośrednio odnoszące się do prowadzonych przez Nią badań. Pracę uzupełniają spis treści, wykaz skrótów (str. 9), wykaz stosowanych odczynników (str. 119), wykaz aparatury pomiarowej oraz użytego oprogramowania (str. 120), referencje (118 pozycji), wykaz rysunków (63 rysunki), wykaz tabel (20 tabel) oraz opis dorobku naukowego (str.140). Doktorantka zamieściła również kopie dwóch publikacji stanowiących podstawę przygotowanej przez Nią dysertacji.

W początkowych rozdziałach części literaturowej zostały omówione zagadnienia dotyczące systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej substancji leczniczych, podstawowe pojęcia obejmujące kinetykę uwalniania leku, sposoby dostarczania leków oraz parametr lipofilowości związany z procesami ADME (*absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji*) substancji czynnej. Wyznaczenie parametru lipofilowości metodą chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz (RP-TLC) oraz metodami teoretycznymi Doktorantka wykorzystwała praktycznie w pracy, do oszacowania wartości LogP dwóch leków (doksorubicyna, binimetynib) oraz pochodnej chinobenzotiazyny (9-PBThACI).

W dalszej części opisano innowacyjne systemy dostarczania leków opartych na różnych biomateriałach, których zastosowanie zwiększa stabilność i biodostępność leku, ale również

zmniejsza jego działanie toksyczne. W ramach omawianego zagadnienia Doktorantka szczegółowo scharakteryzowała jako nośniki do sporządzenia formułacji terapeutycznej pochodne tlenków grafenu, egzosomy, hydrożele na bazie chitozanu, haloizyt oraz liposomy. Omówiła również naturalny nośnik związków, pełniący ważną rolę w procesach biologicznych jakim jest albumina surowicy ludzkiej (HSA). Z uwagi na przeprowadzone przez Doktorantkę prace eksperymentalne ważnym elementem tej części dysertacji jest przedstawienie informacji dotyczących struktury, rodzajów i właściwości liposomów, metod ich otrzymywania i modyfikacji powierzchni, czynników wpływających na ich stabilność fizyczną i chemiczną oraz zastosowanie w lecznictwie.

W kolejnej części Doktorantka opisała wykorzystanie modeli matematycznych w procesach dostarczania leków, które pozwalają na ilościowe przewidywanie wpływu parametrów formułacji i przetwarzania na kinetykę uwalniania leku. Wstępne wykorzystanie modeli matematycznych ogranicza liczbę prac eksperymentalnych niezbędnych do opracowania nowej lub optymalizacji istniejącej substancji leczniczej.

W końcowej części wstępu literaturowego Doktorantka w wyczerpujący sposób zaprezentowała aktualną wiedzę dotyczącą leków przeciwnowotworowych doksorubicyny i binimetynibu stosowanych w leczeniu różnych typów nowotworów. Przedstawiła również strukturę oraz prawdopodobny mechanizm działania chlorku 9-(*N*-piperazylo)-5-metylo-12(*H*)-chino[3,4-*b*][1,4]benzotiazyny (9-PBThACl), substancji o potwierdzonym badaniami działaniu antyproliferacyjnym. Wszystkie trzy opisane substancje chemiczne zostały wykorzystane przez Doktorantkę do sporządzenia formułacji nośnik-lek.

W mojej opinii zagadnienia opisane w części teoretycznej zostały zaprezentowane przez Panią Marlenę Paździor-Heiske w sposób czytelny w oparciu o prawidłowo dobrane źródła literaturowe, co pozwala stwierdzić, że Doktorantka posiada dużą wiedzę w zakresie tej tematyki badawczej.

W ramach szerokiego panelu prac eksperymentalnych Pani mgr Marlena Paździor-Heiske przeprowadziła:

-Syntezę pochodnych tlenków grafenu poprzez reakcję wybranych chlorowodorków estrów metylowych aminokwasów z tlenkiem grafenu (GO) dwiema metodami, klasyczną i z zastosowaniem reaktora mikrofalowego. Struktury chemiczne chlorowodorków estrów metylowych kwasu iminodioctowego, glicyny, metioniny i cysteiny zostały scharakteryzowane w oparciu o analizę widm ^1H NMR i ^{13}C NMR, natomiast pochodne tlenków grafenu (GO-aminokwas) poddano analizie spektroskopii w podczerwieni (IR).

-Syntezę hydrożeli na bazie naturalnego polimeru (chitozanu) poprzez modyfikację glikolem polietylenowym, kwasem metakrylowym, żelatyną i żelem krzemionkowym. Otrzymane hydrożele poddano analizie termicznej przy użyciu skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) i termograwimetrii (TGA). Dodatkowo przeprowadzono proces liofilizacji

hydrożeli, a otrzymany w ten sposób nośnik analizowano metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR).

W ramach stażu w Narodowym Instytucie Onkologii w Państwowym Instytucie Badawczym w Gliwicach Doktorantka przeprowadziła próby izolacji egzosomów z komórek nowotworowych czerniaka metodą chromatografii wykluczenia zależnego od wielkości cząstek (SEC).

Wykorzystane w dalszych badaniach liposomy Doktorantka przygotowała we współpracy z dr hab. Danutą Pentak, prof. UO. Efektem przeprowadzonych prac było przygotowanie osiemnastu układów liposomalnych, które następnie zbadano w dwóch temperaturach 37°C i 41°C oraz w czterech środowiskach o różnych wartościach pH. Do formulacji nośnik-lek przyłączono białka HSA i dHSA w celu określenia ich wpływu na profil uwalniania leku.

Po zapoznaniu się z tą częścią pracy doktorskiej nasunęły mi się pytania, które przedstawiam do dyskusji i proszę Panią Marlenę Paździor-Heiske o wyjaśnienie:

W przeprowadzonych badaniach układów liposomalnych (nośnik-lek) wykorzystano doksorubicynę czy też chlorowodorek doksorubicyny?

Czy wiadomo wobec jakich komórek nowotworowych wykazuje aktywność pochodna chinobenzotiazyny (9-PBThACI)?

Na podstawie jakich testów do dalszych badań wybrano liposomy?

W jaki sposób przeprowadzono proces liofilizacji?

Niemniej ważna jest część badań związana z wykorzystaniem metod obliczeniowych, takich jak modele matematyczne do określenia czynników analitycznych kontrolujących proces uwalniania substancji chemicznych z liposomów oraz analiza głównych składowych (PCA) i metoda klasteryzacji hierarchicznej (HCA).

Opis otrzymanych wyników i ich dalsza interpretacja wskazują, że Doktorantka posiada dobre przygotowanie do pracy naukowej. Ponadto, przeprowadzone przez Nią prace eksperymentalne wymagały dużego zaangażowania oraz odpowiedniej znajomości technik laboratoryjnych.

Praca została napisana poprawnym językiem i starannie przygotowana pod względem edytorskim. Występujące błędy stylistycznych i terminologiczne nie zmniejszają wartości merytorycznej dysertacji. Rolą recenzenta jest wskazanie drobnych uchybień dostrzeżonych podczas lektury pracy, które mogą przyczynić się do uporządkowania wiedzy:

- str. 37-39, 51-52 w zapisie wartości przesunięcia chemicznego (widma NMR) powinno się używać przecinka, a nie kropki
- w pracy powinien być stosowany ujednolicony zapis jednostki objętości (ml albo cm³)
- str. 40 produkt przesączono pod ciśnieniem powinno być produkt przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem

-str. 41 na rysunku 18 nie ma widma IR tlenku grafenu jak sugeruje jego opis. Ponadto, zamieszczono niepoprawny podpis GO-ASA: tlenek grafenu-chlorek aspiryny powinno być GO-ASP: tlenek grafenu-chlorek kwasu asparaginowego

-str. 41 nowych drgań grupy C-C powinno być nowych drgań wiązania C-C

-str. 51 analiza obliczeniowa dla $C_{20}H_{21}ClN_4S$: C, 62.41; H, 5.50; N, 14.56; S, 8.33. wartości procentowe: C, 62.32; H, 5.44; N, 14.47; S, 8.28 powinno być wartości obliczone dla wzoru $C_{20}H_{21}ClN_4S$: C, 62,41; H, 5,50; N, 14,56; S, 8 33. Wartości wyznaczone: C, 62,32; H, 5,44; N, 14,47; S, 8,28. Ponadto, w zapisie liczb dziesiętnych używa się przecinków, a nie kropek.

-str. 105 w tabeli 18 wartość lipofilowości eksperymentalnej związków jest oznaczona jako AlogP a powinno być Exp

Doktorantka jest współautorem pięciu artykułów naukowych posiadających współczynnik wpływu (sumaryczny IF = 20,10; punktacja MEiN = 590) oraz trzech monografii o punktacji MEiN = 35. Pani mgr Marlena Paździor-Heiske jest współautorem patentu na wynalazek pt. „Symetryczne tioamidy kwasu tereftalowego oraz sposoby ich otrzymywania”. Wyniki przeprowadzonych przez siebie badań Doktorantka prezentowała na 14 konferencjach naukowych (wystąpienia ustne-2, współautor wystąpień ustnych-5, prezentacje posterowe-17). Doktorantka odbyła trzy staże naukowe. Ponadto, Pani mgr Marlena Paździor-Heiske aktywnie angażowała się w liczne projekty związane z popularyzacją nauki. Doktorantka stale podnosi swoje kwalifikacje biorąc udział w licznych szkoleniach. Na uwagę zasługuje fakt, że Pani mgr Marlena Paździor-Heiske jest laureatką XIV edycji Konkursu Wyróżnień Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Śląskiego za osiągnięcia naukowe oraz działalność popularyzacyjną.

Badania przeprowadzone przez Panią Marlenę Paździor-Heiske dotyczą aktualnej i niezwykle istotnej tematyki badawczej. W mojej opinii Doktorantka zaprezentowała nowatorskie rozwiązanie problemu badawczego o dużym znaczeniu aplikacyjnym.

Podsumowując, stwierdzam że przedłożona do recenzji praca doktorska Pani mgr Marleny Paździor-Heiske pt. ”Wybrane nośniki do sporządzania formułacji terapeutycznej chemioterapeutyku przydatnego w onkologii” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.). Na tej podstawie wnioskuję do Komisji Interdyscyplinarnej do spraw stopni naukowych i stopni w zakresie sztuki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

PROFESOR SUM BADAWCZO - DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Chemii Organicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Ewa Bębenek
dr hab. n. farm. Ewa Bębenek, prof. SUM